

**Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
der Philipps-Universität Marburg**

Abteilung für Kardiologie, Direktor: Prof. Dr. med. B. Maisch

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. R. Moosdorf

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
und des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Marburg

**Prognose von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und
prophylaktischer ICD-Therapie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin**

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Elena Efimova

aus Kaluga

Marburg, 2011

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung	3
2	Methodik	5
2.1	Patientenauswahl	5
2.2	Implantation.....	7
2.3	Implantierte Kardioverter-Defibrillatoren und Programmierung.....	7
2.4	Beobachtungszeitraum	8
2.5	Statistische Analyse.....	9
3	Ergebnisse	9
3.1	Patientencharakteristika.....	9
3.2	Linksventrikuläre Funktion	10
3.3	ICD-Interventionen	14
3.4	Symptomdauer vor der ICD-Implantation	17
3.5	Herztransplantationsfreies Überleben	19
4	Diskussion der Studienergebnisse.....	24
4.1	Zusammenhang zwischen Symptomdauer, LV-Funktionsverbesserung und Prognose	24
4.2	Spontane ICD-Schocks als Indikator für eine schlechtere Prognose	25
4.3	Prognostische Bedeutung einer CRT-ICD-Therapie.....	26
5	Zusammenfassung.....	28
6	Summary	29
7	Literaturverzeichnis.....	30
8	Danksagung.....	35
9	Lebenslauf	36
10	Publikationen.....	37
11	Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	38
12	Ehrenwörtliche Erklärung	39

1. Einleitung und Fragestellung

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist auch heute noch eine Erkrankung mit einer ernsten Prognose und einer jährlicher Mortalitätsrate von bis zu 10%. Der plötzliche Herztod stellt eine der Haupttodesursachen in dieser Patientengruppe dar. Die Therapie mit dem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) hat die Prophylaxe des plötzlichen Herztodes zum Ziel. Als im Februar 1980 in Baltimore, USA die erste ICD-Implantation erfolgte, begann die Defibrillator-Ära. Prospektiv randomisierte klinische Studien (MADIT I, MADIT II, SCD-HeFT)^{21,22,1} haben gezeigt, dass die Sterblichkeitsrate bei Patienten mit wesentlich eingeschränkter Pumpfunktion durch die Implantation eines ICDs zur Primärprävention im Vergleich zu einer rein medikamentösen Behandlung signifikant gesenkt werden kann. Der Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT I)²¹ war die erste prospektiv randomisierte Studie, die die Rolle des ICDs in der Primärprävention des plötzlichen Herztodes untersuchte. Hochrisiko-Patienten waren definiert als solche mit nichtanhaltenden VTs, altem transmuraalem Myokardinfarkt und einer LV-EF unter 35%. Zusätzlich hatten alle Patienten bei der programmierten elektrischen Stimulation induzierbare, anhaltende VTs, die medikamentös nicht supprimierbar waren. In einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 27 Monaten wurde das Risiko zu versterben um 54% reduziert. Die number-needed-to-treat (NNT) betrug 4 Patienten bezogen auf einen Untersuchungszeitraum von 2,4 Jahren.

In der Folgestudie „Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II“ (MADIT II)²² beschränkte man sich auf eine reduzierte Ejektionsfraktion als wichtigsten Parameter zur Klärung der Frage, ob allein eine niedrige linksventrikuläre Ejektionsfraktion ($\leq 30\%$) die prophylaktische ICD-Implantation bei Patienten nach Myokardinfarkt rechtfertigt. Aufgrund der signifikanten Reduktion der Gesamtsterblichkeit um 31% durch die ICD-Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne ICD wurde die Studie mit insgesamt 1232 Patienten abgebrochen. Die NNT war in MADIT-II mit 11 Patienten über 3 Jahre allerdings deutlich höher als in MADIT I. Den Durchbruch für die ICD-Therapie in der Behandlung von Patienten mit verminderter Auswurf fraktion brachte die Veröffentlichung der Studie „Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial“ (SCD-HeFT)¹ im Jahr 2005. Diese placebokontrollierte, randomisierte dreiar mige Studie verglich die Überlebensrate unter ICD-Therapie zu

Amiodarongabe und zu Placebogabe bei herzinsuffizienten Patienten im NYHA-Stadium II/III und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion $\leq 35\%$ unabhängig von der Ätiologie der Herzerkrankung. Zusätzlich erhielten alle 2521 Patienten eine optimale medikamentöse Therapie für ihre Erkrankung. Während Amiodaron keinen prognostischen Nutzen gegenüber Placebo erwies, zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit ICD-Therapie eine Reduktion der Gesamtmortalität um 23 % mit der NNT von 14 Patienten im Studienzeitraum von 5 Jahren. Hierbei wurden keine Unterschiede zwischen Patienten mit ischämischer Genese ihrer Herzerkrankung zu Patienten mit nicht ischämischer Ätiologie festgestellt. Aufgrund obengenannter Ergebnisse haben die wichtigsten europäischen und nord-amerikanischen kardiologischen Gesellschaften ihre Richtlinien³³ für die prophylaktische ICD-Implantation aktualisiert, was eine schnell wachsende Anzahl von Implantationen zur Folge hatte. Trotz der reduzierten Gesamtmortalität, die große prospektive ICD-Studien demonstriert haben, bleibt die Mortalität durch progrediente Herzinsuffizienz bei primär und bei sekundär prophylaktisch implantierten Patienten recht hoch. Außerdem hat die ICD-Therapie eine nicht vernachlässigbare Komplikationsrate mit Infektionen, Blutungen, Generator und Elektroden-assoziierte Komplikationen, inadäquate ICD-Schocks, usw.. Ziel der Forschung muss es daher sein, die NNT von aktuell 14 in SCD-HeFT zu senken, um möglichst vielen Patienten eine unnötige, mit möglichen Komplikationen verbundene und zudem noch relativ teure, ICD-Implantation ersparen zu können. In historischen Patientenkohorten mit DCM wurde ein äußerst variabler Verlauf der Herzinsuffizienzsymptomatik beschrieben. Die aufgezeigten Ergebnisse von Kohortenstudien sind sehr heterogen und reichen von einer Symptom mit Verschlechterung bis hin zum Tod einerseits bis hin zur weitgehenden Normalisierung der LVEF mit exzellenter Langzeitprognose andererseits. Für DCM-Patienten, die die SCD-HeFT Kriterien erfüllen, gibt es bislang keine validen Daten zum Langzeitverlauf. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, anhand der prospektiven Marburger ICD Datenbank prognostische Determinanten für Patienten mit DCM und prophylaktischer ICD-Implantation nach den SCD-HeFT Kriterien herauszufinden.

2. Methodik

2.1 Patientenauswahl

Zwischen Mai 1994 und November 2009 wurden 133 Patienten mit einer deutlich eingeschränkten, mittleren linksventrikulären Ejektionsfraktion von $23\pm 6\%$ der Erstimplantation eines Kardioverter-Defibrillators der 3. Generation an der Universitätsklinik Marburg unterzogen. Bei allen 133 Patienten konnte anhand der durchgeführten Herzkatheteruntersuchung die koronare Genese der Kardiomyopathie sowie anhand der Echokardiographie die signifikanten Klappenvitien ausgeschlossen werden. Die Indikation zur Implantation wurde zur Primärprophylaxe des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit einer LVEF $\leq 35\%$ entsprechend den SCD-HeFT-Kriterien (NYHA II/III, LVEF $\leq 35\%$) gestellt. Die Bestimmung der LV-Funktion erfolgte durch den erfahrenen Untersucher innerhalb einer Woche vor der ICD-Implantation und danach im Zeitraum von 3 bis 36 Monaten nach der ICD-Implantation. EF und LVEDD wurden in Übereinstimmung mit den Leitlinien von American Society of Echocardiography²⁹ mittels des modifizierten Simpson's Algorithmus gemessen. Der Endwert wurde jeweils als Mittelwert aus drei aufeinanderfolgenden Messwerten ermittelt. Die Bestimmung der EF wurde aus der apikalen 4-Kammerblickposition durchgeführt, während bei der Messung der linksventrikulären enddiastolischen Diameters (LEVDD) sowohl die apikale 4-Kammerblickposition als auch apikale 2-Kammerblickposition angewendet wurden. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 52 ± 14 Jahren. Die Verteilung der Patienten gemäß der NYHA-Klassifikation zum Zeitpunkt der Implantation gestaltete sich folgendermaßen: 54 Patienten (41%) waren der Klasse I-II, 79 Patienten (59%) der Klasse III-IV zugeteilt. Weitere klinische Charakteristika sowie die Medikation sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Charakteristika der 133 DCM –Patienten mit prophylaktischem ICD

Klinische Charakteristika	133 Patienten
Alter (Jahre)	52±14
Weibliches Geschlecht, n (%)	31 (29)
Herzinsuffizienzstadium nach NYHA, n (%)	
Klasse I-II	54 (41)
Klasse III-IV	79 (59)
Medikation bei Implantation, n (%)	
-Digitalis	89 (67)
-Diuretikum	119 (89)
-ACE-Hemmer	114 (86)
-Angiotensin II-Rezeptorantagonist	10 (8)
-Spironolakton	83 (62)
-β-Blocker	100 (75)
-Sotalol	1 (1)
-Amiodaron	18 (14)
Symptombdauer bis zur ICD-Implantation (Monate)	40±48
Symptombdauer über 12 Monate, n (%)	73 (55)
Adäquate ICD-Therapien für VT/VF, n (%)	42 (32)
Herztransplantationsfreies Überleben, n (%)	105 (79)
CRT-ICD, n (%)	41 (31)
EF bei der Implantation	23±6
EF bei der Kontrolle	33±12
LVEDD bei der Implantation	69±8
LVEDD bei der Kontrolle	65±10
Dauer bis UKG Kontrolle	11±8
LV-Funktion bei UKG nach 11±8 Monaten, n (%)	
-verbessert	42 (32)
-verschlechtert	11 (8)
-unverändert	80 (60)
Herztransplantation, n (%)	10 (8)
Gesamtmortalität, n (%)	18 (14)
-kardialer Tod	13 (10)
-nichtkardialer Tod	5 (4)

2.2 Implantation

Alle Patienten gaben vor der ICD-Implantation ihr schriftliches Einverständnis. Neben laborchemischen, echokardiographischen und radiologischen Untersuchungen erfolgte auch eine Koronarangiographie. Die Implantation des ICDs erfolgte in Vollnarkose durch Chirurgen der herzchirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Marburg und wurde bei allen Patienten erfolgreich mit transvenösen Elektrodensystemen durchgeführt. Als transvenöser Zugang wurde vena cephalica, subclavia oder jugularis benutzt. Die Defibrillationseffektivität wurde bis zum Jahr 2008 intraoperativ bei Implantation des Systems nach Induktion von Kammerflimmern getestet („device-base testing“). Danach wurde wegen der nahezu 100%igen Erfolgsrate bei der Defibrillationseffektivitätstestung zur Vermeidung von Komplikationen, die mit der Testung auftreten können, auf „device-base testing“ verzichtet. Vor der Entlassung erfolgte die abschließende nichtinvasive ICD-Kontrolle einschließlich der Überprüfung der Operationswunde, der telemetrischen Überprüfung aller Messwerte und der Optimierung der ICD-Programmierung. Die Patienten wurden instruiert, bei einem spontanen Schock am selben Tag oder spätestens am nächsten Tag in die Defibrilatorsprechstunde zu kommen.

2.3 Implantierte Kardioverter-Defibrillatoren und Programmierung

Es wurden ausschließlich Kardioverter-Defibrillatoren mit transvenösen Elektrodensystemen und biphasischen Schockimpulsen implantiert. Die implantierten Geräte ermöglichten durch intrakardiale, automatische EKG-Speicher die Dokumentation aller Arrhythmien, die eine ICD-Therapie auslöste (siehe Abbildung 2a/b). Außerdem verfügten alle ICDs über die Fähigkeit zur Defibrillation, Kardioversion, antitachykarden Stimulation sowie über eine Pacing-Option bei Bradykardie. Bei 84 Patienten (63%) wurde ein Einkammer-ICD implantiert, 8 Patienten (6%) erhielten einen Zweikammer-ICD, und 41 Patienten (31%) wurden aufgrund eines Linksschenkelblocks mit einem biventrikulären ICD versorgt.

Alle implantierten Aggregate besaßen 3 programmierbare Zonen für die Detektion von langsameren Kammertachykardien (VT), schnellen ventrikulären Tachykardien (FVT), und Kammerflimmern (VF). Für die Kammerflimmern-Detektion wurde die Detektionszone mit einer Zykluslänge ab 300 ms (200 bpm) und die Erkennung mit

kombinierten Zählungen (initiale Erkennung war 24/32, Neuerkennung 12/16) programmiert. Schnelle ventrikuläre Tachykardie wurde „via VF“ ab einer Zykluslänge von 240 ms (250 bpm) detektiert. Die Detektion von langsameren ventrikulären Tachykardien erfolgte ab einer Zykluslänge von 330 ms (182 bpm) mit 32 oder 40 ventrikulären Ereignissen für die initiale Erkennung und 16 Ereignissen für die Neuerkennung. Folgender Therapiemodus für ventrikuläre Tachykardien wurde programmiert: Für die VT-Zone (und die FVT-Zone) wurden wenigstens 2 ATP-Sequenzen (bis zu 6 ATP-Sequenzen) bestehend aus 2 Bursts mit je 6 Schlägen bei 81% VT-Zykluslänge programmiert, die bei nicht erfolgreicher antitachykarder Stimulation von bis zu 5 Defibrillatorschocks mit 30 Joule gefolgt wurden. Um das Risiko einer Synkope bei Patienten mit schnellen, hämodynamisch nicht tolerierbaren, ventrikulären Tachykardien (FVT) unter 300 ms Zykluslänge (>200 bpm) zu minimieren, wurde die Anzahl der vorangehenden antitachykarden Stimulation durch die Burst auf 2 Versuche beschränkt, bevor ein Schock abgegeben wurde. Das niedrigste Pacing-Intervall wurde auf 170 ms festgelegt. Ventrikuläres Flattern und Flimmern (VF) mit einer Zykluslänge unter 300 ms wurde über die VF-Zone durch Schockabgabe ohne vorherige antitachykarde Stimulation terminiert. Hierbei wurde der erste Schock in der VF-Zone abhängig von den Ergebnissen der intraoperativen Testung der Defibrillationseffektivität, wenn eine durchgeführt wurde, auf 20 bis 34 J programmiert. Alle weiter folgenden Schocks erfolgten mit maximaler Energie.

2.4 Beobachtungszeitraum

Der Nachbeobachtungszeitraum begann am Tag der ICD-Implantation und endete im April 2010. Im Mittel betrug die Nachbeobachtungsdauer 55 ± 44 Monate. Die Mehrzahl der Patienten stellte sich in drei bis sechs Monatsintervallen bzw. nach spontaner Schockabgabe zur Kontrolle in der Defibrillatorambulanz der Universitätsklinik Marburg vor. In diesem Rahmen wurden alle Arrhythmieereignisse mit Hilfe der gespeicherten intrakardialen EKGs dokumentiert und von zwei erfahrenen Elektrophysiologen klassifiziert. Alle relevanten klinischen Charakteristika sowie Implantations- und Verlaufsdaten wurden prospektiv in der Marburger ICD Datenbank erfasst. Jeder Patient wurde in dem Zeitraum von 3 bis 36 Monaten nach der ICD-Implantation einer UKG-Untersuchung unterzogen. Dabei wurde die LV-Funktion nachbestimmt. Wenn mehrere UKG-Untersuchungen in dem oben genannten Zeitraum

durchgeführt wurden, wurde die nächste zum ICD-Implantationszeitpunkt ausgewählt. Als Kriterium für eine Verbesserung der LV-Funktion wurde analog zu Verma et al.³² ein EF-Anstieg um $\geq 5\%$ definiert bei gleichzeitiger Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers (LVEDD) ≥ 5 mm.

2.5 Statistische Analyse

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. Kategorische Variablen wurden als Prozentsatz angegeben. Unabhängige, normalverteilte, kontinuierliche Variablen wurden mit dem Students-T-Test, kategorische Variablen mit dem Fisher-Exact-Test beziehungsweise dem Chi-Quadrat-Test auf signifikante Unterschiede geprüft. Ein p-Wert < 0.05 wurde als statistisch signifikant angenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Die klinischen Charakteristika der 133 Patienten mit prophylaktischer ICD-Therapie sind in Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt. Das Patientenkollektiv bestand größtenteils aus Männern (71%). Bei 41 Patienten wurde aufgrund vorhandener Indikationen (Linkschenkelblock mit QRS Dauer mehr als 120 ms, NYHA III-IV) ein CRT-ICD System implantiert. Bei allen Patienten wurde die Diagnose der dilatativen Kardiomyopathie im Durchschnitt 40 ± 48 Monate vor der ICD-Implantation festgestellt, wobei 55% der Patienten mit DCM eine Symptombdauer von mehr als einem Jahr hatten. Alle Patienten bekamen optimale medikamentöse Therapie über mindestens 3 Monate. Die mittlere EF zum Zeitpunkt ICD-Implantation betrug $23 \pm 6\%$, der mittlere LVEDD lag bei 69 ± 8 mm. Die Kontrolle der LV-Funktion erfolgte mittels UKG im Mittel 11 ± 8 Monate nach der ICD-Erstimplantation. Während bei 8% der Patienten sich die LV-Funktion im Laufe der Zeit verschlechterte, zeigten 32% der Patienten eine verbesserte LV-Funktion. Bei dem restlichen Patientenanteil (60%) blieben EF und LVEDD unverändert. Bei den Patienten mit LV-Funktionsverbesserung stieg die EF im Mittel um 10% an bei einer mittleren LVEDD-Verminderung um 4 mm. Innerhalb der

Nachbeobachtung entstand bei 10 Patienten die Notwendigkeit einer Herztransplantation und 18 Patienten sind verstorben.

3.2 Linksventrikuläre Funktion

Der Vergleich von Patienten mit und ohne LV-Funktionsverbesserung ist in Tabelle 2a zusammenfassend dargestellt. Eine Übersicht über Patienten mit LV-Funktionsverschlechterung zeigt Tabelle 2b.

Patienten, bei denen die LV-Funktion im Verlauf angestiegen ist, hatten eine signifikant kürzere Symptombdauer vor der Implantation im Vergleich zu Patienten ohne LV-Funktionsverbesserung (27 ± 40 vs 46 ± 51 Monate, $p < 0.05$). Keine Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht, initialer LV-Funktion ließen sich zwischen den Patienten mit einer LV-Funktionsverbesserung und den Patienten mit einer konstanten LV-Funktion erweisen. Im Gegensatz zu den Patienten mit unveränderter LV-Funktion nahmen die Patienten mit verbesserter LV-Funktion signifikant öfter β -Blocker, Spironolakton und seltener Digitalispräparate ein. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Zahl abgegebener ICD-Therapien zwischen den beiden Patientengruppen. Außerdem war die transplantationsfreie Überlebensrate in der Patientengruppe mit LV-Funktionsverbesserung signifikant höher (95% vs 71%) als in der Patientengruppe, in der die LV-Funktion unverändert blieb. Lediglich 45% der Patienten mit LV-Funktionsverschlechterung überlebten ohne Herztransplantation innerhalb der Nachbeobachtungsperiode.

Zu den Prädiktoren der Verbesserung der LV-Funktion gehörten in dieser Studie kurze Dauer der Krankheit sowie Gebrauch an β -Blockern und Spironolakton.

Die Abbildungen 1a und 1b liefern die Information über die LV-Funktionsverbesserung bei 32% der Patienten 11 \pm 8 Monaten nach der ICD-Implantation.

Abbildung 1a: Vergleich der linksventrikulären Ejektion Fraktion (LVEF) zum Implantationszeitpunkt und 11±8 Monate nach der Implantation

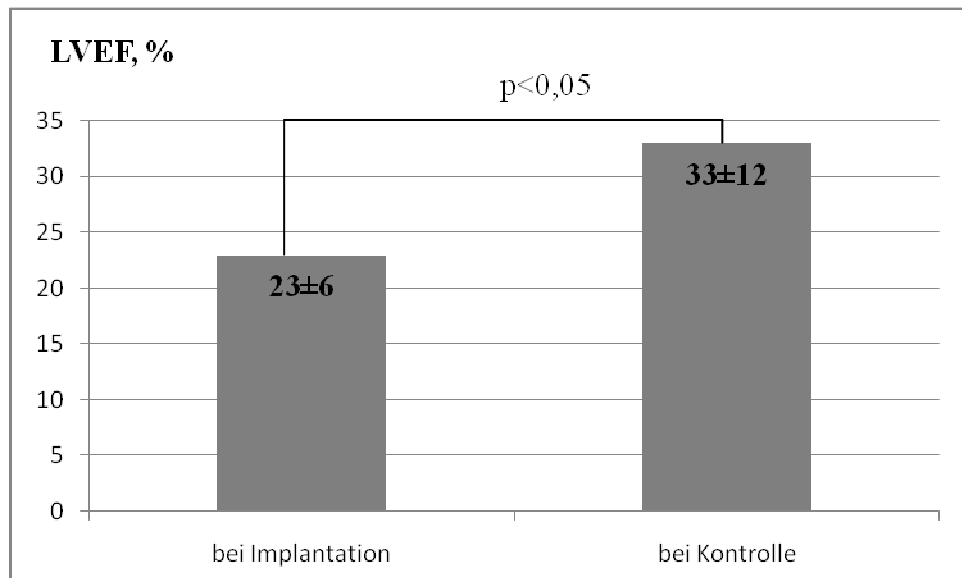


Abbildung 1b: Vergleich des linksventrikulären enddiastolischen Diameters (LVEDD) zum Implantationszeitpunkt und 11±8 Monate nach der Implantation

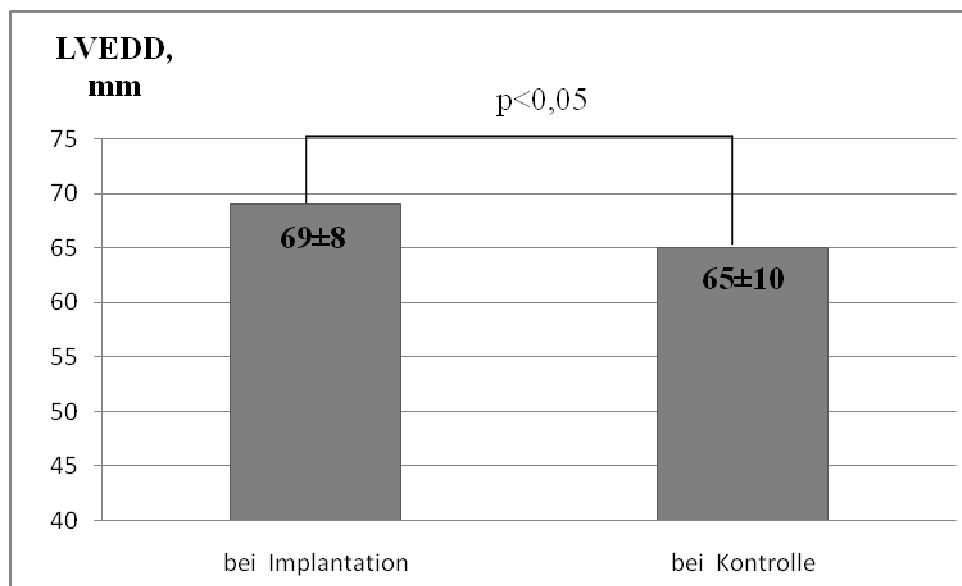


Tabelle 2a: Vergleich der Patienten mit und ohne Verbesserung der LV-Funktion

	Mit Verbesserung	Ohne Verbesserung
Klinische Charakteristika	n=42	n=91
Weibliches Geschlecht, n (%)	8 (19)	23 (25)
Alter (Jahre)	51±13	53±14
Herzinsuffizienzstadium nach NYHA, n (%)		
Klasse I-II	14 (33)	40 (44)
Klasse III-IV	28 (67)	51 (56)
Medikation der Herzinsuffizienz, n (%)		
-Digitalis	22 (52)	67 (74)*
-Diuretikum	38 (90)	81 (89)
-ACE-Hemmer	37 (88)	77 (85)
-Angiotensin II-Rezeptorantagonist	3 (7)	7 (8)
-Spironolakton	30 (71)	91 (58)
-β-Blocker	37 (88)	63 (69)*
-Sotalol	0 (0)	1 (1)
-Amiodaron	6 (14)	12 (13)
Symptomdauer bis zur ICD-Implantation (Monate)	27±40	46±51*
Symptomdauer über 12 Monate, n (%)	16 (38)	57 (62)*
Adäquate ICD-Therapien für VT/VF, n (%)	13 (31)	29 (32)
Herztransplantationsfreies Überleben, n (%)	40 (95)	65 (71)*
CRT-ICD, n (%)	15 (35)	26 (29)
EF bei der Implantation	22±6	24±7
EF bei der Kontrolle	45±10	27±8*
LVEDD bei der Implantation	70±8	69±8
LVEDD bei der Kontrolle	58±8	69±9*

***p<0,05**

Tabelle 2b: Vergleich der Patienten mit und ohne Verschlechterung der LV-Funktion

	Mit Verschlechterung	Ohne Verschlechterung
Klinische Charakteristika	n=11	n=122
Weibliches Geschlecht, n (%)	2 (18)	29 (24)
Alter (Jahre)	46±15	53±14
Herzinsuffizienzstadium nach NYHA, n (%)		
Klasse I-II	6 (55)	48 (39)
Klasse III-IV	5(45)	74 (61)
Medikation der Herzinsuffizienz, n (%)		
-Digitalis	8 (73)	81 (66)
-Diuretikum	11 (100)	108 (89)
-ACE-Hemmer	9 (82)	105 (86)
-Angiotensin II-Rezeptorantagonist	1 (9)	9 (7)
-Spironolakton	3 (27)	80 (66)*
-β-Blocker	5 (45)	95 (78)*
-Sotalol	0 (0)	1 (1)
-Amiodaron	3 (27)	15 (13)
Symptomdauer bis zur ICD-Implantation (Monate)	49±62	39±47
Symptomdauer über 12 Monate, n (%)	7 (64)	66 (54)
Adäquate ICD-Therapien für VT/VF, n (%)	4 (36)	38 (31)
Herztransplantationsfreies Überleben, n (%)	5 (45)	100 (82)*
CRT-ICD, n (%)	3 (27)	38 (31)
EF bei der Implantation	31±4	23±6
EF bei der Kontrolle	22±4	34±12*
LVEDD bei der Implantation	69±7	70±8
LVEDD bei der Kontrolle	70±7	65±10

*p<0,05

3.3 ICD-Interventionen

Der Vergleich von Patienten mit und ohne adäquate ICD Therapie ist in Tabelle 3 zusammenfassend dargestellt. Zu adäquaten ICD-Therapien gehören antitachykarde Stimulationen (ATP) oder Schocks, die in dem Fall der lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen zu Einsatz kommen. Erwartungsgemäß war die Nachbeobachtungsdauer der Patienten, bei denen ICD zumindest einmal eingesetzt hat, signifikant länger als die bei Patienten, die innerhalb der Nachbeobachtung keine ICD-Therapie erhielten (72 ± 39 vs 47 ± 44 Monate). Ein niedrigerer Gebrauch von β -Blockern und Spironolakton war mit adäquaten ICD- Interventionen assoziiert. Die Inzidenz der adäquaten ICD-Therapien unter den Patienten, die Amiodaron oder Digitalis einnahmen, war signifikant höher im Vergleich zu Patienten ohne Amiodaron oder Digitalis-Medikation. Keiner der übrigen in Tabelle 3 aufgeführten klinischen Parameter hatte prädiktiven Wert für das Auftreten spontaner Schocks. Das Patientenkollektiv ohne ICD-Interventionen zeigte eine signifikant höhere herztransplantationsfreie Überlebensrate im Vergleich zu Patienten, bei denen die ICD-Therapie mindestens einmal notwendig war (90% vs 55%).

Abbildung 2 a und b:

Automatisch durch den ICD gespeichertes EKG (25 mm/s) zweier spontaner Kammertachykardieepisodes bei einem Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie und prophylaktischer ICD-Therapie

a) Terminierung der ventrikulären Tachykardie durch antitachykarde Stimulation



b) Terminierung der ventrikulären Tachykardie durch Defibrillatorschock

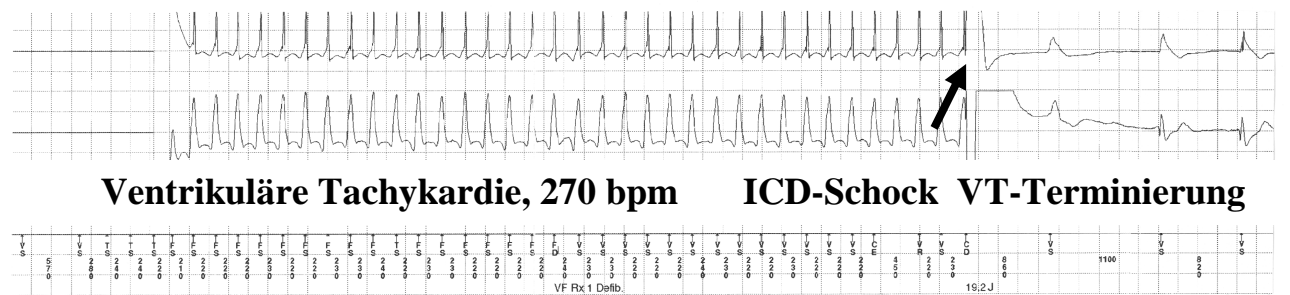


Tabelle 3: Adäquate ICD-Therapien für VT/VF

	Mit Therapien	Ohne Therapien
Klinische Charakteristika	n=42	n=91
Weibliches Geschlecht, n (%)	7 (17)	24 (26)
Alter (Jahre)	52±13	52±14
Herzinsuffizienzstadium nach NYHA, n (%)		
Klasse I-II	21 (50)	33 (36)
Klasse III-IV	21 (50)	58 (64)
Medikation der Herzinsuffizienz, n (%)		
-Digitalis	35 (83)	54 (59)*
-Diuretikum	38 (90)	81 (89)
-ACE-Hemmer	35 (83)	79 (87)
-Angiotensin II-Rezeptorantagonist	4 (10)	6 (7)
-Spironolakton	19 (45)	64 (70)*
-β-Blocker	24 (57)	76 (84)*
-Sotalol	0 (0)	1 (1)
-Amiodaron	10 (24)	8 (9)*
Symptomdauer bis zur ICD-Implantation (Monate)	38±46	41±50
Symptomdauer über 12 Monate, n (%)	21 (50)	52 (57)
Nachbeobachtungsdauer	72±39	47±44*
CRT-ICD, n (%)	9 (21)	32 (35)
EF bei der Implantation	23±7	23±6
EF bei der Kontrolle	32±12	33±12
LVEDD bei der Implantation	71±8	69±8
LVEDD bei der Kontrolle	67±10	64±10
Verbesserung der LV-Funktion, n (%)	13 (31)	29 (32)
Verschlechterung der LV-Funktion, n (%)	4 (10)	7 (8)
Herztransplantationsfreies Überleben, n (%)	23 (55)	82 (90)*

***p<0,05**

3.4 Symptombdauer vor der ICD-Implantation

Tabelle 4 zeigt den Vergleich von Patienten mit einer Dauer der Herzinsuffizienzsymptome von weniger als 1 Jahr und mehr als 1 Jahr vor der ICD-Implantation. Patienten mit einer Symptombdauer von mehr und weniger als einem Jahr zeigten keinen Unterschied hinsichtlich Geschlecht, Medikation und LV-Funktion bei der ICD-Implantation. Die Patienten mit kürzerer Symptombdauer waren etwas jünger und hatten eine Tendenz zu einem höheren Herzinsuffizienzgrad. Eine Verbesserung der LV-Funktion wurde doppelt so oft unter der Patienten mit kürzerer Krankheitsdauer beobachtet (43 vs 22%, $p<0.05$). Die herztransplantationsfreie Überlebensrate und die Zahl der adäquaten ICD-Therapien zwischen den Patientengruppen mit Symptombdauer über und unter einem Jahr sind nicht unterschiedlich.

Tabelle 4: Symptombdauer vor der ICD-Implantation

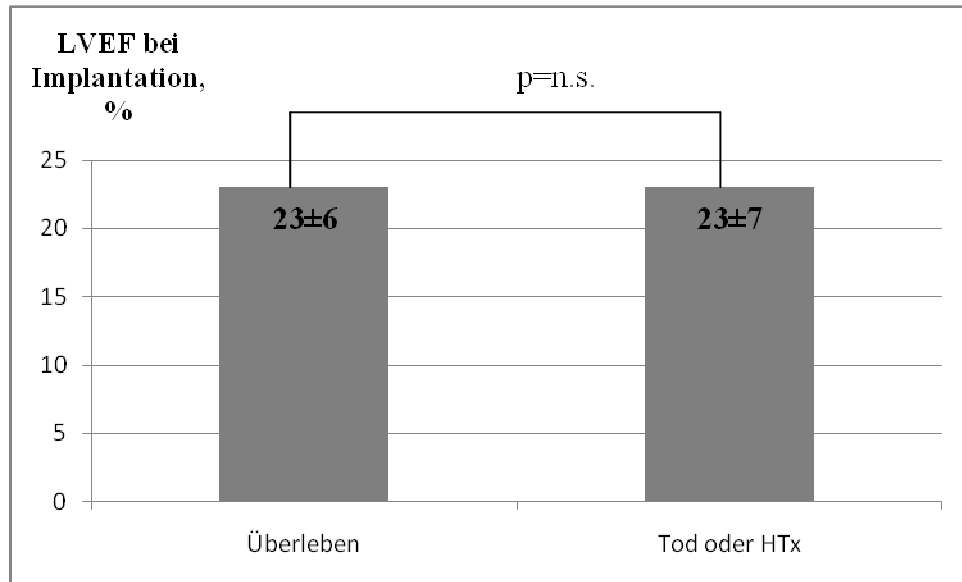
	Symptombdauer < 12 Monate	Symptombdauer ≥12 Monate
Klinische Charakteristika	n=60	n=73
Weibliches Geschlecht, n (%)	12 (20)	19 (26)
Alter (Jahre)	47±14	56±13
Herzinsuffizienzstadium nach NYHA, n (%)		
Klasse I-II	19 (32)	35 (48)
Klasse III-IV	41 (68)	38 (52)
Medikation der Herzinsuffizienz, n (%)		
-Digitalis	39 (65)	50 (68)
-Diuretikum	56 (93)	63 (86)
-ACE-Hemmer	57 (95)	57 (78)
-Angiotensin II-Rezeptorantagonist	2 (3)	8 (11)
-Spironolakton	38 (63)	45 (62)
-β-Blocker	42 (70)	58 (79)
-Sotalol	0 (0)	1 (1)
-Amiodaron	8 (13)	10 (14)
Nachbeobachtungsdauer	58±47	52±41
CRT-ICD, n (%)	16 (27)	25 (34)
EF bei der Implantation	23±7	23±6
EF bei der Kontrolle	34±13	32±12
LVEDD bei der Implantation	71±8	69±8
LVEDD bei der Kontrolle	65±10	66±10
Adäquate ICD-Therapien für VT/VF, n (%)	21 (35)	21 (29)
Verbesserung der LV-Funktion, n (%)	26 (43)	16 (22)*
Verschlechterung der LV-Funktion, n (%)	4 (7)	7 (10)
Herztransplantationsfreies Überleben, n (%)	50 (83)	55 (75)

***p<0,05**

3.5 Herztransplantationsfreies Überleben

Die Gesamtüberlebensrate im Beobachtungszeitraum von 55 ± 44 Monaten lag bei 86%. Die jährliche Mortalität betrug 3%. 10 (8%) Patienten wurden einer Herztransplantation (HTx) zugeführt. Die Aufschlüsselung der einzelnen Todesursachen der 18 verstorbenen Patienten ist in Abbildung 5 dargestellt. Insgesamt verstarben 67% Patienten an einer terminalen Herzinsuffizienz. Bei 5% Patienten konnte der plötzliche Herztod festgestellt werden. Plötzlicher Herztod wurde definiert als Tod innerhalb von einer Stunde nach Symptombeginn bei einem bislang klinisch stabilen Patienten oder Tod während des Schlafs²⁵. In 28% Fälle führte ein nicht-kardiales Ereignis zum Tode. Die verstorbenen Patienten wiesen signifikant häufiger eine niedrigere LVEF auf. Demgegenüber ging eine Verbesserung der LV-Funktion im UKG nach 11 ± 8 Monaten mit einer deutlich besseren Prognose im weiteren Verlauf einher als bei einer nicht verbesserten LV-Funktion. Überlebende Patienten erhielten außerdem signifikant weniger ICD-Interventionen als Patienten, die im weiteren Verlauf verstarben oder die transplantiert werden mussten (22% vs 68%). Außerdem war eine erfolgreiche kardiale Resynchronisation mit einem CRT-ICD prognostisch günstig. Weiterhin zeigten sich signifikant höhere herztransplantationsfreie Überlebensraten unter Therapie mit β -Blockern und Spironolakton. Im Gegensatz dazu war die Digitalis und Amiodaron-Behandlung in der Gruppe der verstorbenen oder herztransplantierten Patienten signifikant häufiger zu sehen. Tabelle 5 zeigt den Vergleich von Patienten mit und ohne HTx-freies Überleben im Langzeitverlauf. Die Abbildungen 3 und 4 zeigen den Zusammenhang zwischen LV-Funktionsverbesserung und herztransplantationsfreiem Überleben.

Abbildung 3a: Vergleich der linksventrikulären Ejektion Fraktion (LVEF) bei der ICD-Implantation zwischen Patienten mit und ohne HTx-freiem Überleben



Legende: n.s-nicht signifikant

Abbildung 3b: Vergleich der linksventrikulären Ejektion Fraktion (LVEF) bei der UKG-Kontrolle nach 11 ± 8 Monaten zwischen Patienten mit und ohne HTx-freiem Überleben

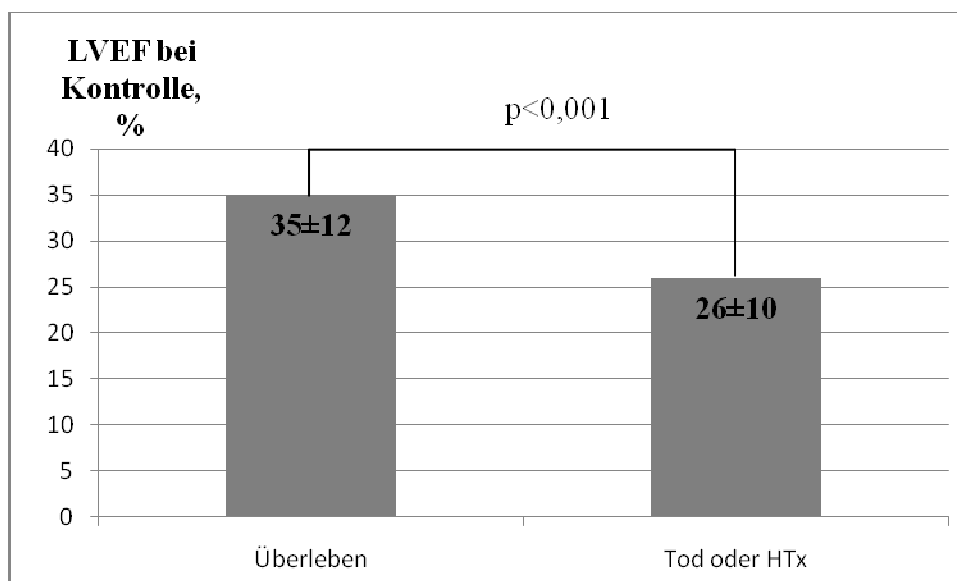


Abbildung 4a: Vergleich des linksventrikulären enddiastolischen Diameters (LVEDD) bei der ICD- Implantation zwischen Patienten mit und ohne HTx-freiem Überleben

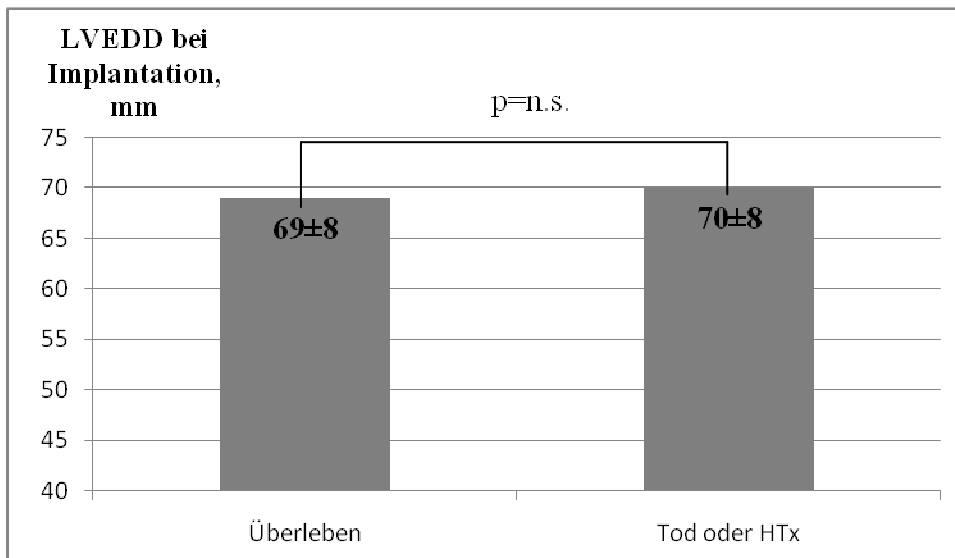


Abbildung 4b: Vergleich des linksventrikulären enddiastolischen Diameters (LVEDD) bei der UKG-Kontrolle nach 11±8 Monaten zwischen Patienten mit und ohne HTx-freiem Überleben

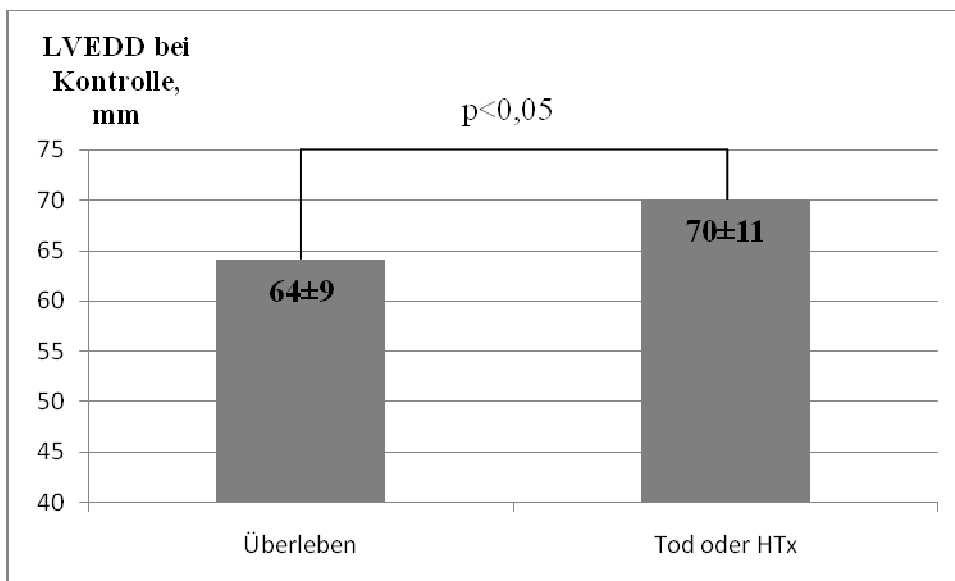
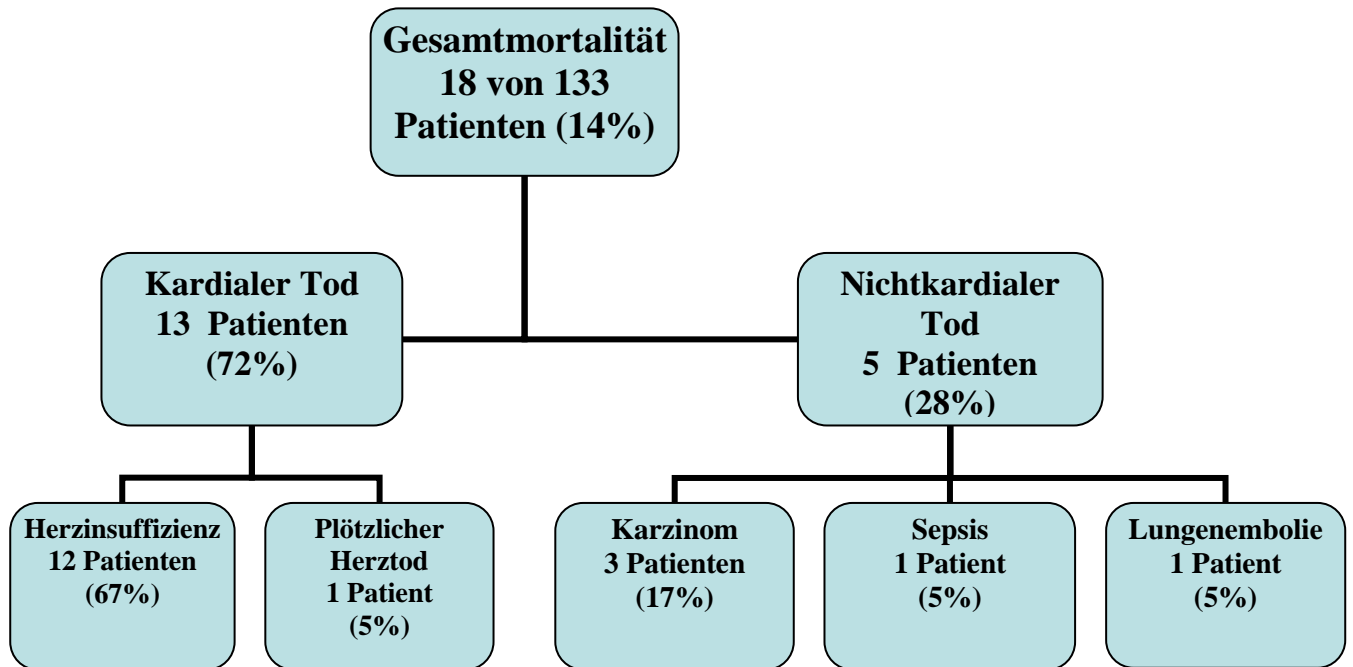


Tabelle 5: Herztransplantationsfreies Überleben

	Herztransplantationsfreies Überlebens	HTx/Tod
Klinische Charakteristika	n=105	n=28
Weibliches Geschlecht, n (%)	28 (27)	3 (11)
Alter (Jahre)	53±13	48±15
Herzinsuffizienzstadium nach NYHA, n (%)		
Klasse I-II	40 (38)	14 (50)
Klasse III-IV	65 (62)	14 (50)
Medikation der Herzinsuffizienz, n (%)		
-Digitalis	64 (61)	25 (89)*
-Diuretikum	93 (89)	26 (93)
-ACE-Hemmer	89 (85)	25 (89)
-Angiotensin II-Rezeptorantagonist	9 (9)	1 (4)
-Spironolakton	75 (71)	8 (29)*
-β-Blocker	87 (83)	13 (46)*
-Sotalol	1 (1)	0 (0)
-Amiodaron	11 (10)	7 (25)*
Symptombdauer bis zur ICD-Implantation (Monate)	37±47	50±53
Symptombdauer über 12 Monate, n (%)	55 (52)	18 (64)
Adäquate ICD-Therapien für VT/VF, n (%)	23 (22)	19 (68)*
Nachbeobachtungsdauer	56±46	50±41
CRT-ICD, n (%)	39 (37)	2 (7)*
EF bei der Implantation	23±6	23±7
EF bei der Kontrolle	35±12	26±10*
LVEDD bei der Implantation	69±8	70±8
LVEDD bei der Kontrolle	64±9	70±11*
Verbesserung der LV-Funktion, n (%)	40 (38)	2 (7)*
Verschlechterung der LV-Funktion, n (%)	5 (5)	6 (21)*

***p<0,05**

Abbildung 5: Todesursachen der 18 verstorbenen Patienten



4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden prognostische Determinanten für Gesamtmortalität und Notwendigkeit einer Herztransplantation bei 133 Patienten mit DCM und prophylaktischer ICD-Implantation analysiert. Bei allen Patienten wurde die LV-Funktion echokardiographisch bei ICD-Implantation sowie in einem Kontroll-UKG im Mittel 11 Monate nach ICD-Implantation bestimmt. Erfreulicherweise fand sich zum Zeitpunkt des Kontroll-UKGs bei 32% aller Patienten unter optimierter Herzinsuffizienzmedikation ein signifikanter Anstieg der LVEF um mehr als 5% bei gleichzeitiger Reduktion des LV enddiastolischen Diameters um mindestens 5 mm. Eine Besserung der LV-Funktion fand sich hierbei doppelt so häufig bei Patienten mit einer Symptombdauer unter 1 Jahr als bei Patienten mit einer Symptombdauer über 1 Jahr (43% vs 22%, $p < 0.05$). Die beobachtete Verbesserung der LV-Funktion im Kontroll-UKG ging mit einer signifikant höheren herztransplantationsfreien Überlebensrate im Langzeitverlauf einher. Außerdem konnte durch eine konsequent optimierte medikamentöse Herzinsuffizienz-Therapie mit ACE-Hemmern, β -Blockern und Aldosteronantagonisten als auch durch eine erfolgreiche CRT-ICD-Therapie eine signifikant niedrigere Mortalität verzeichnet werden. Spontane ICD-Schocks für VT oder VF waren demgegenüber Indikatoren für eine deutlich höhere Mortalität im weiteren Verlauf.

4.1 Zusammenhang zwischen Symptombdauer, LV-Funktionsverbesserung und Prognose

Eine Verbesserung der LV-Funktion bei DCM-Patienten wurde bereits in der Literatur in unterschiedlichem Ausmaß dokumentiert und dies insbesondere bei Patienten mit kurzer Dauer der Herzinsuffizienzsymptomatik^{5,8,20,30}. Metra et al.²⁰ untersuchten 171 Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz und konnten eine EF-Verbesserung bei 22% der untersuchten Patienten nach 9-12 Monaten unter medikamentöser Therapie inklusive β -Blockern feststellen. Cioffi et al.⁶ beobachteten eine EF-Erholung bei den Patienten im Alter von über 70 Jahren mit der Herzinsuffizienz NYHA III-IV und einer Symptombdauer von lediglich 6 ± 3 Monaten. Innerhalb der Nachbeobachtungszeit von 17 ± 9 Monaten verbesserte sich die EF-Funktion um mindestens 10% bei 36% der Patienten. Bei dem großen Teil der Patienten (48%) war die LV-Funktionsverbesserung

bereits innerhalb der ersten 6 Monate festzustellen. Bei den verbleibenden Patienten erholte sich die LV-Funktion erst nach dem sechsten Monat. Im Gegensatz zu unserer Studie waren in der Untersuchung von Cioffi et al.⁶ viele Patienten mit arterieller Hypertonie eingeschlossen worden. Die optimierte Behandlung dieser arteriellen Hypertonie sowie die Therapie mit β -Blockern erwiesen sich als prognostisch günstige Faktoren für eine LV-Funktionsverbesserung. Sam et al.²⁸ untersuchten in einer Fall-Kontroll-Studie Prädiktoren einer mindestens 20%igen EF-Verbesserung bei Patienten mit mehr als 6 Monaten bestehender systolischer Herzinsuffizienz unter dauernder konventioneller Therapie. Eine vorbestehende arterielle Hypertonie, eine idiopathische Genese der Kardiomyopathie und das Fehlen eines Diabetes mellitus waren Prädiktoren für eine LV-Funktionserholung. Eine weitere, kürzlich in Kanada und USA durchgeführte retrospektive Multicenter-Studie an 332 Patienten mit Herzinsuffizienz stellte eine signifikante EF-Verbesserung bei 12% Patienten mit DCM in durchschnittlich 8 ± 6 Monaten nach ICD-Implantation fest³². Einzigster Vorhersageparameter für eine LV-Funktionsverbesserung in dieser Studie war wiederum eine kurze Symptombdauer von 9 ± 3 Monaten. In Zusammenschau mit den Ergebnissen unserer Studie sollte bei Patienten mit DCM und einer Ejektionfraktion von 30% bis 35% unter optimierter medikamentöser Therapie 3 bis 6 Monate gewartet werden, bevor die Entscheidung zu ICD-Implantation getroffen wird, mit anschließendem Kontroll-UKG. Falls die LVEF nach 3-6 Monaten über 35% angestiegen ist, ist nach den Ergebnissen der SCD-HeFT Studie keine ICD-Therapie mehr indiziert.

4.2 Spontane ICD-Schocks als Indikator für eine schlechtere Prognose

Die Zahl von ICD-Schocks für VT oder VF korrelierte in der vorliegenden Arbeit mit einer schlechteren Prognose bezüglich Tod oder Notwendigkeit einer Herztransplantation. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen fanden Pool et al.²⁶ ein 11-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Patienten der SCD-HeFT Studie, wenn spontane ICD-Schocks innerhalb der Nachbeobachtungsperiode von 4 Jahre aufgetreten waren. Dies galt sowohl für adäquate Schocks als auch für inadäquate Schocks. Haupttodesursache bei Patienten mit ICD-Auslösung war eine progrediente Herzinsuffizienz. Prinzipiell kann ein ICD-Schock per se durch verschiedene

Mechanismen wie z.B. myokardiale Schädigung oder Aktivierung des sympathoadrenalen Systems die Prognose der DCM-Patienten negativ beeinflussen. Hasdemir et al.¹⁷ wiesen auf die Troponin I-Freisetzung als Zeichen für Myokardzellenbeschädigung bei 43% der Patienten nach erfolgter ICD-Therapie hin. Bode et al.⁴ beschäftigten sich mit dem Einfluss des Schocks auf den Haushalt der adrenergischen Substanzen und entdeckte einen 3-fach erhöhten Noradrenalinsspiegel nach einer Schockabgabe. Die angeführten Faktoren können zur Progression einer Herzinsuffizienz beitragen. Die obengenannten Studienergebnisse bleiben in der Literatur aber nicht unwidersprochen. So berichteten Goldenberg et al.¹², dass inadäquate Schocks bei MADIT II-Patienten keine Verschlechterung der Herzinsuffizienz zur Folge haben. Demgegenüber veröffentlichten Bhavnani et al.² vor kurzem die Ergebnisse der Studie mit 1372 ICD-Patienten. Die Autoren berichteten über ein erhöhtes Gesamtmortalitätsrisiko und eine erhöhte Hospitalisationsrate wegen Herzinsuffizienz nur bei Patienten mit den adäquaten ICD-Therapien. Hieraus resultiert die Empfehlung, bei Patienten mit spontanen ICD-Schocks zu überprüfen, ob die Herzinsuffizienzmedikation weiter optimiert werden kann. Die unzureichende Therapie mit β -Blockern und Spironolakton wurde in der vorliegenden Studie mit der vermehrten Zahl von ICD-Interventionen assoziiert, was sich auch durch die Akzeleration der Krankheitsprogradienz unter nicht optimierter Therapie gut erklären lässt. Dies bestätigt die Ergebnisse von Rankovic et al.²⁷, der als Erster zeigte, dass zu niedriger Gebrauch von β -Blockern ein Prädiktor für adäquate ICD-Therapien ist.

4.3 Prognostische Bedeutung einer CRT-ICD-Therapie

Unsere Studie zeigt, dass die erfolgreiche kardiale Resynchronisation bei Patienten mit DCM und Linksschenkelblock zu den prognostisch günstigen Faktoren gehört. Der mögliche Nutzen eines CRT-Systems bei Patienten mit milder Herzinsuffizienz und Dysynchronie wurde in zwei randomisierten Studien überprüft. Die REVERSE Studie (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction)^{10,19} zielte auf NYHA I oder II-Patienten mit $EF \leq 40\%$ ab. Die Studie schloß 610 Patienten in USA¹⁹ und 262 Patienten in Europa¹⁰ ein und zeigte eine deutlichere Reduktion des linksventrikulär enddiastolischen Volumens in der CRT- Patientengruppe verglichen mit medikamentös behandelten Patienten über den Zeitraum von 12 Monaten. Der Grad der LV-Funktionsverbesserung war 2-3 mal besser bei Patienten mit nichtischemischer

Kardiomyopathie im Vergleich zu ischämischer Kardiomyopathie. Außerdem war die LV-Funktionsverbesserung mit einer längeren Herzinsuffizienzremission und einer Verminderung der Gesamtmortalität assoziiert. Die 2009 beendete MADIT-CRT Studie (Multicenter automatic defibrillator implantation trial–cardiac resynchronization therapy)^{23,24}, die 1820 Patienten einschloß, verglich CRT-ICDs mit Einkammer-ICDs. Alle untersuchten Patienten hatten eine milde Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium I-II trotz einer initialen $EF \leq 30\%$. Innerhalb der Nachbeobachtungsperiode von 2,4 Jahren kam es zu einer signifikanten Reduktion des kombinierten Endpunktes bestehend aus Tod und Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz durch die CRT-Therapie. Die COMPANION-Studie (Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure)³ zeigte ebenfalls den positiven Einfluss eines CRT-Systems auf die Mortalitäts- und Morbiditätsrate bei 1520 DCM-Patienten. Diese Patienten hatten allerdings eine weit fortgeschrittene Herzinsuffizienz in den NYHA-Klassen III-IV. Die CARE-HF-Studie (The Cardiac Resynchronization — Heart Failure Study)⁷ zeigte neben einer Reduktion der Gesamtmortalität um 36% in der CRT-Schrittmacher-Gruppe verglichen zu rein medikamentöser Therapie auch eine 35%ige Reduktion des plötzlichen Herztodes in der CRT-Gruppe. Dies erlaubt die Hypothese eines antiarrhythmischen Effekts der Resynchronisation, der am ehesten indirekt durch die LV-Funktionsverbesserung bedingt ist.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden prognostische Determinanten für Gesamtmortalität und Notwendigkeit einer Herztransplantation bei 133 Patienten mit DCM und prophylaktischer ICD-Implantation analysiert. Bei allen Patienten wurde die LV-Funktion echokardiographisch bei ICD-Implantation sowie in einem Kontroll-UKG im Mittel 11 Monate nach ICD-Implantation bestimmt. Erfreulicherweise fand sich zum Zeitpunkt des Kontroll-UKGs bei 32% aller Patienten unter optimierter Herzinsuffizienzmedikation ein signifikanter Anstieg der LVEF um mehr als 5% bei gleichzeitiger Reduktion des LV enddiastolischen Diameters um mindestens 5 mm. Eine Verbesserung der LV-Funktion fand sich hierbei doppelt so häufig bei Patienten mit einer Symptombdauer unter einem Jahr als bei Patienten mit einer Symptombdauer über einem Jahr (43% vs. 22%, $p < 0.05$). Die beobachtete Verbesserung der LV-Funktion im Kontroll-UKG war mit einer signifikant höheren herztransplantationsfreien Überlebensrate im Langzeitverlauf assoziiert. Außerdem ging eine konsequent optimierte medikamentöse Herzinsuffizienz-Therapie mit ACE-Hemmern, β -Blockern und Aldosteronantagonisten ebenso wie eine erfolgreiche CRT-ICD-Therapie mit einer signifikant niedrigeren Mortalität einher. Spontane ICD-Schocks für VT oder VF waren demgegenüber Indikatoren für eine deutlich höhere Mortalität im weiteren Verlauf. Aus den Ergebnissen unserer Studie ergeben sich folgende klinisch wichtige Konsequenzen:

- 1) Bei allen Patienten mit neu diagnostizierter DCM sollten innerhalb von 12 Monaten nach Therapiebeginn routinemäßig Kontroll-UKGs durchgeführt werden, da sich aufgrund der LV-Funktion im Kontroll UKG die Prognose abschätzen lässt.
- 2) Patienten mit DCM und kurzer Symptombdauer sollten zunächst über mindestens 3 bis 6 Monate konsequent optimal medikamentös bezüglich ihrer Herzinsuffizienz behandelt werden, da ein großer Teil dieser Patienten eine signifikante Besserung der LV-Funktion im Verlauf zeigt und deshalb keinen ICD mehr benötigt.
- 3) Patienten mit DCM und Linksschenkelblock mit einer QRS-Breite über 150 ms, die nach den SCD-HeFT Kriterien einen ICD benötigen, sollten aus prognostischen Gründen einen CRT-ICD bekommen.
- 4) Patienten mit DCM und spontanen ICD-Schocks für VT oder VF haben eine schlechtere Prognose und bedürfen einer engmaschigeren Überwachung mit optimierter Therapie.

6. Summary

This study investigated a group of patients with dilated cardiomyopathy (DCM) and prophylactic ICD-implantation. We analyzed predictors of total mortality and necessity for heart transplantation in 133 patients with DCM and primary ICD-implantation. All patients underwent echocardiography at the time of ICD-implantation. Echocardiography was repeated during mean follow-up of 11 months after implantation. Thirty-two percent of all study patients improved their ejection fraction by more than 5% and reduced left ventricular enddiastolic diameter (LVEDD) more than 5 mm by the time of a repeated echocardiographic assessment. The improvement of LV-function occurred significantly more often in patients with a symptom duration less than 1 year compared to patients with a symptom duration above 1 year (43% vs 22%, $p<0.05$). The improvement of LV-function at follow-up echocardiography predicted a better long-term survival rate without heart transplantation. Moreover, treatment with ACE inhibitors, β -blockers, aldosterone antagonists and successful cardiac resynchronisation was associated with a better transplant-free survival, whereas spontaneous ICD shocks were associated with a higher mortality. Our study has the following clinical implications:

- 1) LV-function should be evaluated repeatedly by echocardiography during the course of 12 months for all patients with recently diagnosed DCM because the results of repeated echocardiography are predictive for long-term outcome.
- 2) All patients with DCM and a short symptom duration should be receive optimal medical therapy for at least 3 to 6 months prior to ICD implantation because LV ejection fraction may improve in many patients over this time period and, therefore, these patients may not need an implant of cardioverter-defibrillator.
- 3) In patients with DCM and left branch block with QRS durations of more than 150 ms who need in accordance with SCD-HeFT criteria an ICD implantation, a CRT-ICD should be preferred.
- 4) Patients with DCM and spontaneous shocks for ventricular tachycardia or ventricular fibrillation have an increased mortality and should be followed more intensly with optimization of heart failure therapy including ACE inhibitors, β -blockers, and aldosterone antagonists.

7. Literaturverzeichnis

1. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Jonson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DR, Luceri RM, Ip JH; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–237.
2. Bhavnani SP, Kluger J, Coleman CI, White CM, Guertin D, Shafi NA, Yarlagadda RK, Clyne CA. The prognostic impact of shocks for clinical and induced arrhythmias on morbidity and mortality among patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm* 2010;7:755-760.
3. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–2150.
4. Bode F, Wiegand U, Raasch W, Richardt G, Potratz J. Differential effects of defibrillation on systemic and cardiac sympathetic activity. *Heart* 1998;79:560–567.
5. Cicoira M, Zanolla L, Latina L, Rossi A, Golia G, Brighetti G, Zardini P. Frequency, prognosis and predictors of improvement of systolic left ventricular function in patients with 'classical' clinical diagnosis of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2001;3:323-330.
6. Cioffi G, Stefenelli C, Tarantini L, Opasich C. Prevalence, predictors, and prognostic implications of improvement in left ventricular systolic function and

clinical status in patients >70 years of age with recently diagnosed systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2003;92:166-172.

7. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in heart failure. *N Eng J Med* 2005;352:1539–1549.
8. Cross AM Jr, Steenbergen C, Higginbotham MB. Recovery of left ventricular function in acute nonischemic congestive cardiomyopathy. *Am Heart J* 1995;129:24-30.
9. Cygankiewicz I, Gillespie J, Zareba W, Brown MW, Goldenberg I, Klein H, McNitt S, Polonsky S, Andrews M, Dwyer EM, Hall WJ, Moss AJ; MADIT II Investigators. Predictors of long-term mortality in Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II) patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm* 2009;6:468–473.
10. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, Szili-Török T, Linde C; REVERSE Study Group. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction. Insight from the European cohort of the REVERSE trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1837-1846.
11. Duray GZ, Schmitt J, Richter S, Israel CW, Hohnloser SH. Arrhythmic death in implantable cardioverter defibrillator patients: a long-term study over a 10 year implantation period. *Europace* 2009;11:1462–1468.
12. Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Cannom DS; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II Investigators. Causes and consequences of heart failure after prophylactic implantation of a defibrillator in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. *Circulation* 2006;113:2810–2817.

13. Grimm W. Outcomes of elderly heart failure recipients of ICD and CRT. *International journal of cardiology* 2008;125:154-160.
14. Grimm W, Hoffmann J, Müller HH, Maisch B: Implantable defibrillator event rates in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy, asymptomatic ventricular tachycardia on Holter and a left ventricular ejection fraction below 30%. *J Am Coll Cardiology* 2002;39:780-787.
15. Grimm W, Sharkova J, Funck R, Maisch B. How many patients with dilated cardiomyopathy may potentially benefit from cardiac resynchronization therapy? *Pacing and clinical electrophysiology: PACE* 2003;26:155-157.
16. Healey J, Connolly S. Life and death after ICD implantation. *N Engl J Med* 2008;359:1058–1059.
17. Hasdemir C, Shah N, Rao AP, Acosta H, Matsudaira K, Neas BR, Reynolds DW, Po S, Lazzara R, Beckman KJ. Analysis of troponin I levels after spontaneous implantable cardioverter defibrillator shocks. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:144–150.
18. Lepillier A, Piot O, Gerritse B, Copie X, Lavergne T, Paziaud O, Lascault G, Waintraub X, Otmani A, Le Heuzey JY. Relationship between New York Heart Association class change and ventricular tachyarrhythmia occurrence in patients treated with cardiac resynchronization plus defibrillator. *Europace* 2009;11:80–85.
19. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in asymptomatic and mildly symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834–1843.
20. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Giubbini R, Manca C, Dei Cas L. Marked improvement in left ventricular ejection fraction during long-term beta-blockade in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic significance. *Am Heart J* 2003;145:292-299.

21. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter automatic defibrillator implantation trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933–1940.
22. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877–883.
23. Moss AJ, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, Estes M, Foster E, Greenberg HM, Hall WJ, Higgins SL, Klein H, Pfeffer M, Wilber D, Zareba W. Multicenter automatic defibrillator implantation trial—cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT): design and clinical Protocol. *ANE* 2005;10(suppl 4):34-43.
24. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329-1338.
25. Mosteller RD, Lehmann MH, Thomas AC, Jackson K, and Participating Investigators. Operative mortality with implantation of the automatic cardioverter-defibrillator. *Am J Cardiol* 1991;68:1340-1345.
26. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, Reddy RK, Marchlinski FE, Yee R, Guarnieri T, Talajic M, Wilber DJ, Fishbein DP, Packer DL, Mark DB, Lee KL, Bardy GH. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;359:1009-1017.
27. Rankovic V, Karha J, Passman R, Kadish AH, Goldberger JJ. Predictors of appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002;89:1072-1076.

28. Sam F, Halickman I, Vita JA, Levitzky Y, Cupples LA, Loscalzo J, Allensworth-Davies D. Predictors of improved left ventricular systolic function in an urban cardiomyopathy program. *Am J Cardiol* 2006;98:1622-1626.
29. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Ecocardiogr* 1989;2:358-367.
30. Steimle AE, Stevenson LW, Fonarow GC, Hamilton MA, Moriguchi JD. Prediction of improvement in recent onset cardiomyopathy after referral for heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:553-559.
31. Stein KM, Mittal S, Gilliam FR, Gilligan DM, Zhong Q, Kraus SM, Meyer TE. Predictors of early mortality in implantable cardioverter-defibrillator recipients. *Europace* 2009;11:734–740.
32. Verma A, Wulffhart Z, Lakkireddy D, Khaykin Y, Kaplan A, Sarak B, Biria M, Pillarisetti J, Bhat P, Di Biase L, Constantini O, Quan K, Natale A. Incidence of left ventricular function improvement after primary prevention ICD implantation for non-ischaemic dilated cardiomyopathy: a multicentre experience. *Heart* 2010;96:510-515.
33. Zipes DP (Co-Chair), Camm AJ (Co-Chair), Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G., Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Europace* 2006;8:746-837.

8. Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei meinem Betreuer, Herrn Prof. Dr. med. Wolfram Grimm, ohne dessen unermüdliche Betreuung und exzellente Beratung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre und bei Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Maisch für die Möglichkeit, in seiner Abteilung die Promotionsarbeit durchführen zu dürfen. Besonderer Dank gilt meinen Eltern, die meinen Aufenthalt in Deutschland ermöglicht haben und mich trotz der weiten Entfernung ständig unterstützt haben.

9. Lebenslauf

Name: Elena Efimova
Geburtsdatum: 03.05.1983, Kaluga/Russland
Nationalität: russisch
Familienstand: ledig

Akademische Ausbildung

09/1990 – 08/2000 **Allgemeinbildende Schule №26**, Kaluga/Russland.
Abschlussnote: 1,0, mit Auszeichnung (Goldmedallie)

09/2000 – 08/2003 **Staatliche Universität Tula**, Russland. Studium der
allgemeinen Medizin.

09/2003 – 08/2006 **Medizinische Setschenow-Akademie**, Moskau/Russland.
Studium der allgemeinen Medizin. Abschluss: Diplom Ärztin,
Abschlussnote: 1,0, mit Auszeichnung.

09/2006 – 08/2008 **Medizinische Setschenow-Akademie**, Moskau/Russland.
Klinikum für Innere Medizin. Weiterbildung zur Fachärztin für
Innere Medizin. Abschluss: Fachzertifikat.

09/2008 – 03/2009 **Medizinische Setschenow-Akademie**, Moskau/Russland.
Graduiertenstudium (Schwerpunkt Kardiologie und
Arrhythmologie).

04/2009 – 08/2009 **Philipps-Universität Marburg**, ärztliche Hospitantin am
Herzzentrum und Zentrum für Innere Medizin. Stipendiatin von
DAAD.

Seit 08/2009 **Philipps-Universität Marburg**, Klinik für Innere Medizin-
Kardiologie. Doktorarbeit zum Thema: Prognose von Patienten
mit dilatativer Kardiomyopathie und prophylaktischer ICD-
Therapie. Betreuer: Prof. Dr. med. W. Grimm.
Stipendiatin von STIBET-Programm für Research
Assistanceship

10. Publikationen

Efimova E, Maisch B, Grimm W: Prognose von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und prophylaktischer ICD-Therapie. Clin Res Cardiol 2010 (Suppl. 2) (abstract).

Grimm W, Gebhardt S, Sharkova J, **Efimova E**, Maisch B: Inappropriate ICD Shocks for Supraventricular Tachyarrhythmias Despite Routine Use of SVT Discrimination Algorithms and Prophylactic β -Blockers. Europace 2010, 12 (suppl 1):351(abstract).

11. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren in Marburg: Alter, Grimm, Maisch, Pankuweit, Schäfer, in Moskau Blagova, Makolkin, Nedostup, Novikova, Sirkin, Sulimov, in Tula Chmilenko, Vatorinov, Venevtseva.

12. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Prognose von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und prophylaktischer ICD-Therapie“ in der Klinik für Kardiologie unter Leitung von Prof. Dr. med. B. Maisch mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. W. Grimm ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorlegt.

Ort, Datum

Elena Efimova